



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de  
esquemas de tratamiento corto (6 meses) y largo (12  
meses) para meningitis tuberculosa. Lima - Perú.**

**Enero 2000 - diciembre 2003**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Neurología

### **AUTOR**

Saúl MORALES CUBA

### **ASESORES**

Manuel Anastacio ALVARADO ROSALES

Julio César PÉREZ VILLEGAS

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## **Referencia bibliográfica**

---

Morales S. Estudio comparativo de la eficacia y seguridad de esquemas de tratamiento corto (6 meses) y largo (12 meses) para meningitis tuberculosa. Lima - Perú. Enero 2000 - diciembre 2003 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

---

## ÍNDICE

<b>CAPITULO 1: DATOS GENERALES</b>	<b>05</b>
1.1 – Título del proyecto	06
1.2 – Área de investigación	06
1.3 – Autor	06
1.4 – Asesor	06
1.5 – Área de trabajo	06
1.6 – Institución	06
1.7 – Entidades o personas con las que se coordinó el proyecto	07
1.8 – Duración del proyecto	07
<b>CAPITULO 2: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>08</b>
2.1 – Planteamiento del problema	09
2.1.1 – Descripción del problema	09
2.1.2 – Antecedentes del problema y fundamentación científica	09
2.2 – Justificación e importancia del problema	13
2.3 – Formulación del problema	13
2.4 – Hipótesis	13
2.5 – Objetivos de la Investigación	14
2.5.1 – Objetivo General	14
2.5.2 – Objetivos específicos	14
<b>CAPITULO 3: METODOLOGÍA</b>	<b>15</b>
3.1 - Tipo de estudio	16
3.2 - Diseño de la investigación	16
3.3 - Muestra del estudio	16
3.4 - Técnica y método del trabajo	17
3.5 - Instrumento para la recolección de la información	17
3.6 - Procesamiento y análisis de los datos	18
3.7 - Aspectos éticos	18
3.8 - Definición y operacionalización de variables	18
<b>CAPITULO 4: ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>19</b>
4.1 - Resultados	20
4.2 – Discusión	29
4.3 – Conclusiones	33
<b>CAPITULO 5: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>33</b>
5.1 – Referencias bibliográficas	34
<b>CAPITULO 6: ANEXOS</b>	<b>37</b>

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS  
DE TRATAMIENTO CORTO (6 MESES) Y LARGO (12 MESES) PARA  
MENINGITIS TUBERCULOSA.**

**LIMA - PERÚ. ENERO 2000- DICIEMBRE 2003**

**AUTOR:** Saúl Morales Cuba.

Médico egresado de la especialidad de Neurología – Sede docente Hospital Nacional  
Dos de Mayo.

**ASESORES:**

**Dr. Manuel Alvarado Rosales**

Neurólogo, Jefe del PCT del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas

**Dr. Julio Pérez Villegas**

Neurólogo, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Dos de Mayo

**RESUMEN**

**OBJETIVO:** Comparar la eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y el corto de 6 meses en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio es de tipo analítico, comparativo, retrospectivo y observacional. La muestra estuvo comprendida por todos los pacientes con meningitis tuberculosa diagnosticados en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) y del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas (IECN) "Oscar Trelles Montes" durante el período comprendido entre Enero 2000 - Diciembre 2003 que cumplieron con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los pacientes fueron asignados a los siguientes grupos de estudio: GRUPO 1: Pacientes con indicación de curso largo de 12 meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses, luego Isoniazida, rifampicina por 10 meses. GRUPO 2: Todos los pacientes con indicación de curso corto de 6 meses de tratamiento con Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses, luego Isoniazida, rifampicina por 4 meses.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes de ambos grupos de estudio y se evaluó las variables clínicas, epidemiológicas, exámenes de laboratorio, presencia de recaídas, fracaso terapéutico, mortalidad, curación y secuelas luego de concluir el tratamiento completo por lo menos hace dos años. Los datos fueron llenados en un instrumento de recolección de datos.

Se realizó una visita domiciliaria a los pacientes de ambos grupos de tratamiento (Grado II), los cuales fueron entrevistados y se les realizó una evaluación neurológica integral. Luego se comparó la mortalidad, recaídas, efectos adversos y secuelas en los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses. Para determinar si existió asociación estadística entre variables cualitativas se empleó la prueba Chi cuadrado de Mantel-Haenzel con ajuste para las variables edad y sexo; para las variables cualitativas se empleó la prueba t de Student.

**RESULTADOS:** En el archivo del Programa Nacional de Tuberculosis (PCT) del IECN se registraron durante el período de estudio (Enero 2000 – Diciembre 2003) 72 casos de meningitis tuberculosa en inmunocompetentes, de los cuales se ubicaron 69 historias clínicas y 55 cumplieron los criterios de inclusión. En el archivo del PCT del HNDM se registraron durante el período de estudio 133 pacientes con meningitis tuberculosa en inmunocompetentes, de los cuales se ubicaron 76 historias clínicas y 53 cumplieron con los criterios de inclusión.

Se presentaron 26 pacientes con meningoencefalitis grado I de los cuales 10 habían sido asignados al esquema de tratamiento largo y 16 al esquema corto; 51 pacientes con meningoencefalitis grado II, 27 de los cuales habían sido asignados al esquema de tratamiento largo y 24 al esquema corto; y 31 pacientes con meningoencefalitis grado III siendo 13 asignados al esquema de tratamiento corto y 18 al esquema largo. Los grupos asignados a los esquemas largo y corto en términos generales no difirieron significativamente en cada grado de la enfermedad siendo estadísticamente comparables.

Al evaluarse la eficacia de los regímenes de tratamiento largo y corto no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los grados I, II y III; tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFAs), en la mortalidad, en la frecuencia de secuelas así como discapacidad (Grado II).

**CONCLUSIONES:** Los esquemas de tratamiento antituberculoso largo (12 meses) y corto (6 meses) en el tratamiento de la meningoencefalitis tuberculosa tienen similar eficacia y seguridad; El esquema de tratamiento corto no está asociado a mayor frecuencia de recaídas en comparación a el esquema de tratamiento largo.

**Palabras clave:** Meningoencefalitis tuberculosa, esquemas de tratamiento corto y largo.

# ***CAPITULO 1***

## ***DATOS GENERALES***

# **INFORME FINAL DE PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA**

## **1.1 - TITULO:**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS  
DE TRATAMIENTO CORTO (6 MESES) Y LARGO (12 MESES) PARA  
MENINGITIS TUBERCULOSA. LIMA - PERU. ENERO 2000- DICIEMBRE 2003.**

## **1.2 - ÁREA DE INVESTIGACIÓN:**

El presente trabajo corresponde al área de enfermedades infecciosas en Neurología.

## **1.3 - AUTOR:**

**Dr. Saúl Morales Cuba.**

Médico egresado de la especialidad de Neurología – Sede Hospital Nacional Dos de Mayo.

## **1.4 – ASESORES :**

**Dr. Manuel Alvarado Rosales**

Neurólogo, Jefe del Programa de TBC del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas

**Dr. Julio Pérez Villegas**

Neurólogo, Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Nacional Dos de Mayo

## **1.5 - ÁREA DE TRABAJO:**

El área de trabajo fue el Hospital Nacional Dos de Mayo, el Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas Oscar Trelles Montes y los domicilios de los pacientes.



### **1.6 - INSTITUCIÓN :**

Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### **1.7 - ENTIDADES CON LAS QUE SE COORDINÓ EL PROYECTO:**

- Servicio de Neurología del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Servicio de Neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Departamento de Enfermedades Infecciosas en Neurología del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas Oscar Trelles Montes.
- Jefatura de estadística y archivo del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas Oscar Trelles Montes.
- Jefatura de estadística y archivo del Hospital Dos de Mayo.
- Comité de Ética en Investigación Biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Dirección del Hospital Nacional Dos de Mayo.

### **1.8 - DURACIÓN:**

El estudio tuvo una duración de 1 año 5 meses.

# ***CAPITULO 2***

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

## **2.1 - PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **2.1.1 - DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:**

El tratamiento temprano de la meningitis tuberculosa es fundamental para obtener tasas adecuadas de curación y menor posibilidad de secuelas, en nuestro medio se rige por las normas y procedimientos para el control de la tuberculosis del Ministerio de Salud, donde se la incluye entre las formas severas de tuberculosis con indicación de esquema I, de 6 meses de duración (2HRZE, 4HR)<sup>1</sup>, con la posibilidad de alargar el tratamiento según el criterio del médico especialista. Según las recomendaciones de tratamiento de la ATS (American Thoracic Society), IDSA (Infeccion Diseases Society of America), BTS (British Thoracic Society) y CDC (Center for Disease Control y Prevencion) se debe seguir el modelo de quimioterapia de curso corto de la tuberculosis pulmonar con una fase intensa con 4 drogas (2meses), seguido de una segunda fase prolongada completando 9 – 12 meses, estas guías admiten la escasez de ensayos controlados para dichas recomendaciones, presentándose áreas de incertidumbre como la duración de la segunda fase del tratamiento<sup>2,3,4,5</sup>.

En nuestro medio hay disparidad en el tiempo de duración del tratamiento que reciben los pacientes con meningitis tuberculosa, inician con el esquema I, siendo derivados a su posta/centro de salud para completar tratamiento, algunos con la indicación de alargar la fase 2 y completar 1 año de tratamiento, otros con la indicación de retornar a consulta con el médico especialista para definir el tiempo de tratamiento, pero por diferentes motivos no regresan a su control, completando solo los 6 meses de tratamiento, no habiéndose hecho un seguimiento de los pacientes para determinar si hay diferencia en los resultados al recibir tiempos diferentes de tratamiento.

### **2.1.2 - ANTECEDENTES DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTACION CIENTÍFICA**

La tuberculosis sigue siendo un serio problema de salud pública en el mundo, habiéndose calculado que en el 2004 hubo 8.9 millones de nuevos casos (140/100 000 hab), de los cuales 3.9 millones (62/100 000) eran bacilíferos y 741 000 estaban infectados por el virus del HIV. Se estima que 1.7 millones de personas (27/100000) murieron de TBC en el 2004 incluyendose los casos de coinfección del HIV (248 000)<sup>6</sup>

La tuberculosis del sistema nervioso es una seria amenaza para la vida tanto en países desarrollados como subdesarrollados<sup>7</sup>. Es precedida generalmente por un período de 2 - 8 semanas de síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia, fiebre, mialgias, pérdida de peso, seguidos de cefalea, meningismo, náuseas, vómitos, convulsiones, compromiso del sensorio, compromiso de oculomotores, hemiparesias. La sintomatología es muy diversa, con variantes atípicas, las que conducen a errores de diagnóstico y/o retraso en el tratamiento<sup>8</sup>.

Las anormalidades neurológicas ocurren en parte por el desarrollo de exudado inflamatorio que baña el encéfalo y médula, las adherencias inflamatorias pueden obstruir la circulación del líquido cefalorraquídeo, causando hidrocefalia y compromiso de pares craneales, los pequeños granulomas pueden coalescer y formar tuberculomas o abscesos tuberculosos con consecuencias clínicas dependientes de su localización, la obliteración por vasculitis puede causar infartos<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico se tiene en cuenta los datos epidemiológicos de contacto, la existencia de compromiso respiratorio (TBC pulmonar), la radiografía de tórax, exámenes de: esputo, aspirado gástrico, cepillado bronquial, con tinción ácido resistente para *Mycobacterium tuberculosis*; el análisis del líquido cefalorraquídeo (BK, citoquímico y test de ADA), las imágenes de tomografía y resonancia magnética de encéfalo, la biopsia estereotaxica cerebral, entre otros<sup>8</sup>. La demostración del bacilo de Koch en el LCR hace el diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa, la mayoría de veces es difícil hallarlo, por lo que actualmente se ha desarrollado técnicas para detectar los antígenos del bacilo como la amplificación de los ácidos nucleicos por PCR que ha conseguido una sensibilidad del 56% y una especificidad del 98%<sup>10</sup>, permaneciendo positivo incluso más de 4 semanas luego de iniciado el tratamiento, pero el diagnóstico de meningitis tuberculosa no puede excluirse con este test<sup>2</sup>

La meningitis tuberculosa se estadifica en tres grados de acuerdo a una escala de severidad modificada por la British Medical Research Council: grado I: alerta y orientado sin déficit neurológico focal; grado II: escala de Glasgow 14-10, con o sin déficit neurológico focal, escala de Glasgow 15 con déficit neurológico focal; grado III: Escala de Glasgow menos de 10, con o sin déficit neurológico focal<sup>11</sup>. Con una mortalidad variable < al 10%, 20-30% y 60-70% en los grados I, II y III respectivamente<sup>12</sup>.

El factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad en meningitis tuberculosa es el inicio temprano del tratamiento<sup>13,28</sup>.

Las recomendaciones internacionales para el tratamiento de la meningitis tuberculosa refieren que los dos primeros meses se debe tratar con 4 fármacos, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomicina, etambutol o ethionamida. La BTS (British Thoracic Society) recomienda estreptomicina o etambutol, la ATS (American Thoracic Society), IDSA (Infection Diseases Society of America) favorecen solo al etambutol por el aumento de la resistencia a la estreptomicina, en Sudáfrica se apoya el uso de Etionamida por su capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica no inflamada, cosa que no ocurre con el etambutol ni con la estreptomicina<sup>2,14,29</sup>. Todas estas guías recomiendan entre 9-12 meses de duración del tratamiento, alargando su segunda fase con dos medicamentos: isoniazida y rifampicina, quedando en la incertidumbre el rol de la rifampicina porque su concentración en el LCR es solo 10% del suero. Isoniazida y pirazinamida pasan libremente la barrera hematoencefálica siendo crucial su uso para una respuesta favorable, la BTS (British Thoracic Society) recomienda completar la terapia durante 18 meses en pacientes que no hayan tolerado la pirazinamida durante la fase intensa<sup>2,4,15</sup>.

El uso de corticoides junto a la terapia antituberculosa ha demostrado disminuir la mortalidad, pero no la discapacidad, al administrarlo en todos los grados de severidad de la enfermedad, además disminuye la gravedad de los efectos adversos, particularmente la hepatitis, siendo estos hallazgos inciertos para pacientes infectados por el HIV.<sup>16,17,2</sup>

Las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos son diversas con un espectro desde muy leves a severos: Con la isoniazida se puede presentar neuropatía periférica, euforia, insomnio, gastritis, hepatitis, convulsiones, rash, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, vértigo, tinnitus. Con la rifampicina se describe dolor abdominal, náuseas, diarrea, síndrome gripal, púrpura, hemólisis, insuficiencia renal aguda, shock, trombocitopenia, anemia hemolítica, rash, colitis pseudomembranosa, pancreatitis, pseudoasma. Con la pirazinamida se puede presentar náuseas, anorexia, artralgia, síndrome gotoso, ictericia, rash, anemia sideroblástica, hiperuricemia, transaminemia. Con el etambutol describen náuseas, vómitos, neuritis óptica retrobulbar, dolor articular, hiperuricemia, neuropatía periférica, hepatitis, rash, pleuritis, desorientación, alucinaciones<sup>1</sup>.

Los factores de mal pronóstico descritos son: estadio avanzado de la enfermedad, extremos de la edad, coexistencia de enfermedad miliar, proteínas muy elevadas en LCR (bloqueo espinal), marcada reducción de la glucosa en LCR, debilidad focal, imagen anormal en TAC sobretodo evidencia de infarto, infección HIV, enfermedad multisistémica<sup>18,27</sup>. En el pronóstico se describe recuperación completa o secuela

neurológica mínima en el estadio I y secuelas neurológicas severas en el estadio III<sup>19,27</sup>. Las secuelas neurológicas descritas son, disfunción cognitiva, alteración en oculomotores, hemiplejías, disfasias, convulsiones, ataxia, deterioro visual con atrofia óptica<sup>8,32</sup>.

En agosto del 2001 se publica el resultado de una revisión sistemática de investigaciones desde 1978 hasta 1999, que trataba de establecer si el régimen de 6 meses era igualmente efectivo que los de curso más largo, incluyó pacientes que recibieron por lo menos tres medicamentos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) durante la primera fase, y fueron seguidos por lo menos luego de 1 año de haber culminado el tratamiento, llegaron a la conclusión que a pesar de no haber estudios que comparen el tratamiento de 6 meses con los de mayor duración, el tratamiento de 6 meses es suficiente para meningitis tuberculosa siempre que éstas sean cepas susceptibles a los fármacos que fueron administrados<sup>20</sup>.

En 1992, Jacobs y Col, realizan una investigación clínica donde encuentran que un curso corto (6 meses) con Pirazinamida es más beneficioso que el curso largo (9-12 meses) sin Pirazinamida<sup>21</sup>.

En Diciembre de 1990, Alarcón encuentra que el curso corto de 6 meses, tiene similar morbilidad y mortalidad que la terapia de curso más largo<sup>22</sup>.

En 1991, Chotmongkol V, evalúa la evolución de 39 pacientes tratados durante 6 meses, recuperándose 20, murieron 14, se perdieron 4, 1 efecto adverso serio y 3 con déficit neurológico severo<sup>23</sup>.

En 1995 R Rajeswari y Col, investigan la eficacia de un régimen de curso corto (9 meses) en el tratamiento de tuberculoma encefálico, llegando a la conclusión que un tratamiento de 9 meses es eficaz para el tratamiento del tuberculoma cerebral, observando que la recuperación clínica es más rápida que la tomográfica<sup>24</sup>.

En el 2005 Karande Sunil, publica los resultados de un seguimiento a dos años de niños con meningitis tuberculosa, encontrando que un 20% se recupera completamente, 57% queda con secuelas y un 23% muere, a ellos se les administró el tratamiento antituberculoso durante 6 meses, 4 drogas(RHEZ) durante los dos primeros meses y 2 drogas(RH) los siguientes 4 meses además de corticoides, hallando que el coma profundo es un factor pronóstico de muerte<sup>25</sup>.

En el Perú, en el 2001 Marco Huertas comparó el tratamiento largo y corto para granuloma único tuberculoso, no encontrando diferencia estadística entre ellos<sup>26</sup>.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, no existe consenso en el tiempo de duración para el tratamiento de la meningitis tuberculosa, siendo necesaria la realización de trabajos

de investigación que muestren el resultado de los diferentes tiempos de tratamiento empleados.

## **2.2 - JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL PROBLEMA**

La meningitis tuberculosa es una patología frecuente y grave del Sistema Nervioso Central en nuestro medio. En el año 2004 se registró en el Hospital Nacional Dos de Mayo un total de 713 casos de tuberculosis, 59 casos de meningitis tuberculosa (8.27 %) de los cuales los tres cuartos correspondieron a pacientes HIV(-) (40 casos)

En nuestro país, la norma nacional indica iniciar el esquema I como tratamiento antituberculoso siendo la duración indicada por el especialista en neurología. No existe consenso en el tiempo de duración del tratamiento siendo habitual observar cursos largos de tratamiento (12 meses) y cortos (6 meses); sin embargo recomendaciones internacionales basadas en el juicio de expertos (Nivel de evidencia C) recomiendan 9-12 meses de terapia.

Existen pocos estudios a nivel nacional e internacional que comparen la eficacia y seguridad de los esquemas corto (6 meses) y largo (12 meses) de tratamiento antituberculoso en meningitis, lo que es motivo de estudio en la presente investigación.

## **2.3 - FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Es más eficaz y seguro el curso de tratamiento largo (12 meses) versus el tratamiento corto (6 meses) en la meningitis tuberculosa?

## **2.4 - HIPÓTESIS:**

El curso de tratamiento largo de 12 meses (2HREZ, 10HR) es más eficaz y seguro que el corto de 6 meses (2HREZ, 4HR) en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

## **2.5 - OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **2.5.1 - OBJETIVO GENERAL:**

Comparar la eficacia y seguridad de los esquemas de tratamiento largo de 12 meses y el corto de 6 meses en el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

### **2.5.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar la frecuencia de recaída en los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses
- Determinar la frecuencia de mortalidad en los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses.
- Determinar la frecuencia de Reacciones Adversas a Fármacos Antituberculosos (RAFA) en los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses.
- Determinar las secuelas de los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses.
- Comparar la mortalidad, recaída y secuela en los pacientes con Meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses.



# ***CAPITULO 3***

## ***METODOLOGIA***

### **3.1 - TIPO DE ESTUDIO:**

El estudio es de tipo Analítico.

### **3.2 - DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:**

El diseño corresponde a un estudio comparativo, retrospectivo y observacional.

### **3.3 – MUESTRA DE ESTUDIO:**

La muestra estuvo comprendida por todos los pacientes con meningitis tuberculosa diagnosticados en el Hospital Nacional Dos de Mayo y del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas: "Oscar Trelles Montes" durante el período comprendido entre Enero 2000 - Diciembre 2003 que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. El muestreo fue de tipo no probabilístico.

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes diagnosticados de meningitis tuberculosa en los que se verificó cuadro clínico y hallazgos de laboratorio compatible (LCR)

#### **Criterios de exclusión**

- HIV positivos
- Otras formas de TBC del SNC como forma inicial de presentación: Granuloma, vasculitis, absceso cerebral y Mal de Pott .
- TBC de otros órganos diferentes al SNC excepto pulmón y pleural
- Otra enfermedad importante descompensada (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cirrosis hepática).
- Edad pediátrica (Menores de 15 años).
- Abandono del tratamiento por causa no médica
- No hallar la historia clínica en archivo de los hospitales en estudio
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

### **3.4 - TÉCNICA Y MÉTODO DEL TRABAJO:**

Los pacientes fueron asignados a los siguientes grupos de estudio:

- GRUPO 1: Todos los pacientes con indicación de curso largo de 12 meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses, luego Isoniazida, rifampicina por 10 meses.
- GRUPO 2: Todos los pacientes con indicación de curso corto de 6 meses de tratamiento con Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol los primeros 2 meses, luego Isoniazida, rifampicina por 4 meses.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes de ambos grupos de estudio y se evaluó las variables clínicas, epidemiológicas, exámenes de laboratorio, presencia de recaídas, fracaso terapéutico, mortalidad, curación y secuelas luego de concluir tratamiento completo por lo menos hace dos años. Los datos fueron llenados en un instrumento de recolección de datos.

Se realizó una visita domiciliaria a los pacientes de ambos grupos de tratamiento (Grado II), los cuales fueron entrevistados y se les realizó una evaluación neurológica integral, con el llenado de la escala de discapacidad de Barthel, Test de Folstein, Test de Blessed y la escala de Rankin modificada.

Luego se comparó la mortalidad, recaídas, efectos adversos y secuelas en los pacientes con meningitis tuberculosa sometidos a los regímenes de tratamiento largo de 12 meses y corto de 6 meses.

### **3.5 – INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:**

Para el presente estudio se elaboró un instrumento de recolección de datos el cual incluyó datos de filiación, epidemiológicos, antecedentes de importancia, aspectos clínicos y del diagnóstico, datos concernientes a los resultados de exámenes auxiliares empleados para confirmar el diagnóstico, presencia de recaídas, fracasos terapéuticos, mortalidad, curación y discapacidad luego de concluir tratamiento completo.

### **3.6 - PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:**

El procesamiento de los datos se realizó con el programa Excel 2000 for Windows, y para la estadística descriptiva e inferencial se empleó el programa estadístico SPSS versión 13.0. Para determinar si existió asociación estadística entre variables cualitativas se empleó la prueba Chi cuadrado de Mantel-Haenzel con ajuste para las variables edad y sexo; para las variables cualitativas la prueba t de Student. Se calculó el Odds ratio (OR) y los intervalos de confianza respectivos cuando existió diferencia estadística significativa.

### **3.7 – ASPECTOS ETICOS**

En todos los casos se contó con el consentimiento informado de los pacientes para la realización de la evaluación neurológica integral y con la autorización de las autoridades y oficinas correspondientes para la revisión de historias clínicas en el Instituto Especializado de ciencias Neurológicas Óscar Trelles Montes y el Hospital Nacional Dos de Mayo. El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica del Hospital Nacional Dos de Mayo el cual se encuentra registrado en “The Office for Human Research Protection” (Washington DC, USA).

### **3.8 – DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:**

**EFICACIA:** Es la capacidad de un medicamento y/o tratamiento para corregir una alteración fisiopatológica(enfermedad) o disminuir/eliminar un determinado signo/sintomatología.

**INDICADORES DE EFICACIA:**

Mortalidad, curación, recaída, secuelas luego del tratamiento.

**SEGURIDAD:**

Efecto perjudicial que ocasiona el(los) medicamento(s) a un individuo (Reacción Adversa)

**INDICADOR DE SEGURIDAD**

Eventos adversos producidos por los medicamentos administrados (RAFAs).

# ***CAPITULO 4***

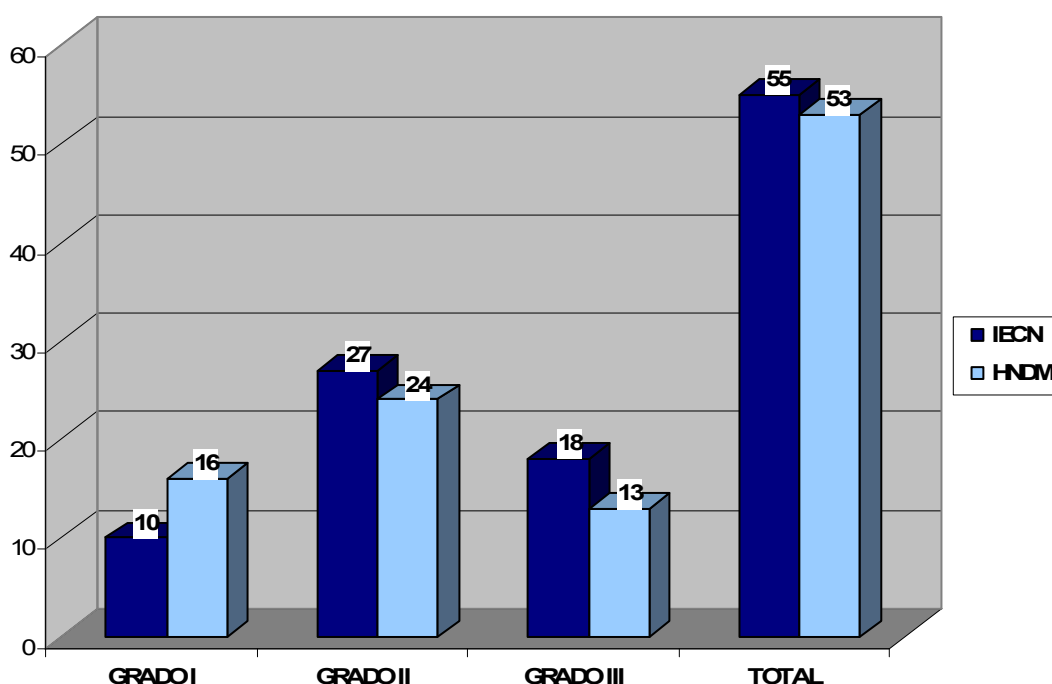
## ***ANÁLISIS DE DATOS***

## 4.1- RESULTADOS

En el archivo del Programa Nacional de Tuberculosis (PCT) del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas “Óscar Tréllez Montes” se registraron durante el período de estudio (Enero 2000 – Diciembre 2003) 186 pacientes con compromiso encefálico y/o meníngeo por TBC, de ellos fueron 72 los casos de meningitis tuberculosa en inmunocompetentes, de los cuales se ubicaron 69 historias clínicas. De las 69 historias revisadas cumplieron los criterios de inclusión 55. En el archivo del PCT del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) se registraron durante el período de estudio 280 pacientes con compromiso encefálico y/o meníngeo por TBC; de ellos 133 fueron diagnosticados de meningitis tuberculosa en inmunocompetentes, de los cuales se ubicaron 76 historias clínicas. De las 76 historias revisadas cumplieron los criterios de inclusión 53.

La enfermedad afectó predominantemente a personas jóvenes con un pico entre los 15 a 39 años; la distribución por sexo en el IECN (Masculino: 60 %; femenino: 40 %) fue similar a la de HNDM (Masculino: 75.5 %; femenino: 25.5 %) mostrando predominio del sexo masculino. Los estadios de la enfermedad y la distribución por grupo etáreo se pueden observar en el gráfico 1 y tabla 1.

**GRÁFICO 1:** Distribución por grados de Meningitis TBC en el IECN y HNDM.

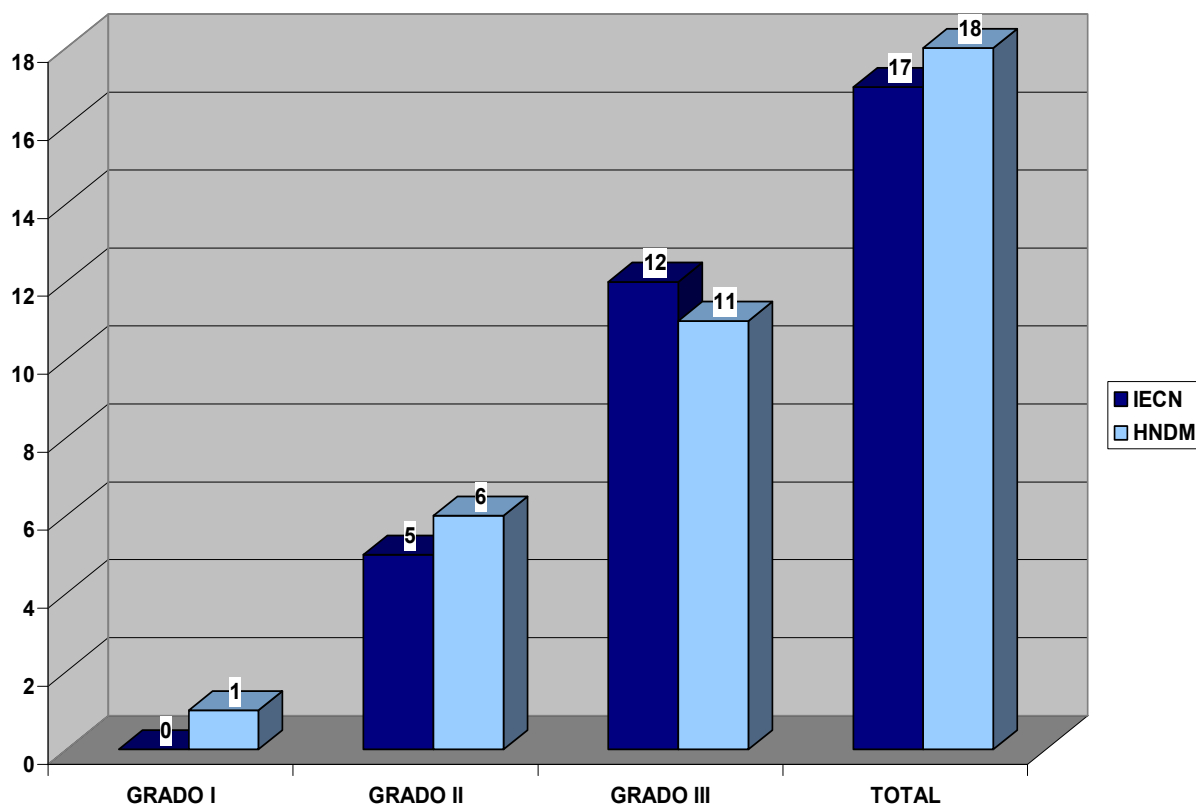


**TABLA 1:** Distribución por grupo etareo de pacientes con Meningitis TBC del IECN y HNDM.

GRUPO ETÁREO	IECN	HNDM
15 - 19 años	8	10
20 - 29 años	20	16
30 - 39 años	7	9
40 - 49 años	6	6
50 - 59 años	4	6
60 - 69 años	8	5
70 - 79 años	3	1
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>53</b>

Las tasas de mortalidad fueron similares para ambos hospitales la cual aumentó a medida que progresó la enfermedad siendo más alta en el grado III; esto se puede observar en el gráfico 2 y tabla 2.

**GRÁFICO 2:** Distribución de la mortalidad por grados de Meningitis TBC en el IECN y HNDM.



**TABLA 2:** Distribución de la mortalidad por grados de Meningitis TBC en el IECN y HNDM.

ESTADIO DE MENINGITIS	MORTALIDAD GLOBAL IECN		MORTALIDAD GLOBAL HNDM	
GRADO I	0	0%	1	6.25%
GRADO II	5	18.51%	6	25%
GRADO III	12	66.66%	11	84.61%

## MENINGITIS TBC GRADO I

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se presentaron durante el período de estudio en total 26 pacientes de los cuales 10 fueron asignados al esquema de tratamiento largo y 16 al esquema corto. Las características generales de los pacientes así como las del estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) en ambos grupos fueron similares no encontrándose diferencia estadísticamente significativa lo cual se puede observar en las tablas 3 y 4.

**TABLA 3:** Características generales de los grupos que recibieron tratamiento anti tuberculoso con los esquemas corto y largo para meningitis TBC grado I.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO	VALOR p
MUESTRA	n = 16	n = 10	
EDAD	29.81 ± 12.26 años	25.50 ± 12.12 años	0.390
SEXO: Masculino	14	04	
Femenino	02	06	
ANTECEDENTE TBC	01	00	0.615
CONTACTO TBC	03	03	0.420
ALCOHOLISMO	02	01	0.677
DROGADICCIÓN	01	00	0.615
DIABETES MELLITUS	00	00	-----
BACILOSCOPIA (+)	02	00	0.369



**TABLA 4:** Características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes de ambos grupos.

LCR	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO	VALOR p (*)
CÉLULAS	224.23 ± 212.31	232.10 ± 330.73	0.949
GLUCOSA	30.23 ± 15.19 mg/dL	37.90 ± 16.31 mg/dL	0.258
PROTEÍNAS	121.38 ± 68.12 mg/dL	105.60 ± 139.20 mg/dL	0.747
ADA	6.57 ± 4.55 U/L	5.60 ± 3.46 U/L	0.572

(\*) *Prueba t de Student para muestras independientes.*

## COMPARACIÓN DE ESQUEMAS ANTITUBERCULOSOS

Al evaluarse la mortalidad en los grupos de pacientes que recibieron los esquemas antituberculosos corto y largo no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.615$ ) con 1 fallecido (6.3 %) en el grupo del esquema corto y ninguno en el grupo del esquema largo; El fracaso al tratamiento se dio en 1 paciente de cada grupo ( $p = 0.631$ ).

Otras condiciones como el sexo ( $p = 0.692$ ), reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) ( $p = 0.346$ ), alcoholismo ( $p = 0.885$ ) y drogadicción ( $p = 0.962$ ) no influenciaron significativamente a la mortalidad en los grupos de tratamiento. La única causa de mortalidad en el grupo tratado con el esquema corto fue la aparición de insuficiencia hepática como RAFA.

Las RAFA presentadas en ambos grupos de tratamiento no difirieron significativamente ( $p = 0.527$ ) siendo las principales las gastrointestinales, lo cual se puede observar en la tabla 5.

**TABLA 5:** Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) con los esquemas corto y largo.

RAFA	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO
NEURITIS ÓPTICA	00	01
HEPATOPATÍA	01	00
GASTROINTESTINAL	04	03
TOTAL	05	04

Prueba  $\chi^2$ ;  $p = 0.527$

## MENINGITIS TBC GRADO II

### CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se incluyó en el estudio en total a 51 pacientes de los cuales 27 habían sido asignados al esquema de tratamiento largo y 24 al esquema corto. Las características generales así como las del estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) de ambos grupos fueron similares no encontrándose diferencia estadísticamente significativa lo cual se puede observar en las tablas 5 y 6.

**TABLA 6:** Características generales de los grupos que recibieron tratamiento anti tuberculoso con los esquemas corto y largo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO	VALOR p
MUESTRA	n = 24	n = 27	
EDAD	39.91 ± 19.15 años	34.79 ± 16.07 años	0.303
SEXO: Masculino	13	18	0.390
Femenino	10	10	
ANTECEDENTE DE TBC	00	00	-----
CONTACTO TBC	03	07	0.263
ALCOHOLISMO	05	02	0.122
DROGADICCIÓN	02	00	0.189
DIABETES MELLITUS	02	00	0.198
BACILOSCOPIA (+)	02	04	0.434

**TABLA 6:** Características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes de ambos grupos.

LCR	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO	VALOR p (*)
CÉLULAS	224.23 ± 212.31	232.10 ± 330.73	0.949
GLUCOSA	30.23 ± 15.19 mg/dL	37.90 ± 16.31 mg/dL	0.258
PROTEÍNAS	121.38 ± 68.12 mg/dL	105.60 ± 139.20 mg/dL	0.747
ADA	6.57 ± 4.55 U/L	5.60 ± 3.46 U/L	0.572

(\*) Prueba t de Student para muestras independientes.

## COMPARACIÓN DE ESQUEMAS ANTITUBERCULOSOS

Al evaluarse la mortalidad en los grupos de pacientes que recibieron los esquemas antituberculosos corto y largo no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.621$ ) con 5 fallecidos (18.51%) en el grupo del esquema corto y 6 fallecidos (25 %) en el grupo del esquema largo. Otras condiciones como el sexo ( $p = 0.290$ ), reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) ( $p = 0.383$ ), alcoholismo ( $p = 0.170$ ) y drogadicción ( $p = 0.395$ ) no influenciaron significativamente a la mortalidad en los grupos de tratamiento. Las principales causas de mortalidad en ambos grupos fueron las infecciones sobreagregadas y la hipertensión endocraneana como se puede observar en la tabla 7.

**TABLA 7:** Causas de mortalidad en pacientes con meningitis TBC grado II que recibieron tratamiento con los esquemas corto y largo.

CAUSAS DE MORTALIDAD	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO
INFECCIÓN SOBREAGREGADA	04	01
HTE	01	04
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	00	01
TOTAL	05	06

Se presentó un caso de recaída en el grupo asignado al esquema corto y ninguno en el esquema largo para lo cual no existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.451$ ); adicionalmente se presentaron 3 casos de fracaso al tratamiento en el esquema largo y 2 en el esquema corto ( $p = 0.595$ ). Las RAFA presentadas en ambos grupos de tratamiento no difirieron significativamente ( $p = 0.533$ ) siendo las principales las gastrointestinales, lo cual se puede observar en la tabla 8.

**TABLA 8:** Reacciones adversas a fármacos antituberculosos (RAFA) con los esquemas corto y largo.

RAFA	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO
HEPATOPATÍA	01	01
GASTROINTESTINAL	06	10
DERMICO	00	01
TOTAL	07	12

Prueba  $\chi^2$ ;  $p = 0.533$

Para analizar la presencia de secuelas de los pacientes y discapacidad se hizo la visita domiciliaria de los pacientes incluidos en el grado II no ubicándose a 2 asignados al esquema corto y 3 asignados al esquema largo; con esto quedaron para el análisis 22 pacientes del esquema corto y 24 pacientes del esquema largo. Se presentaron secuelas en 63.63 % de pacientes (14/22) que recibieron el esquema corto y en 58.3 % de pacientes (14/24) que recibieron el esquema largo. El uso del esquema corto en comparación con el esquema largo no se asoció significativamente a mayor frecuencia de secuelas ( $p=0.473$ ) (Ver tabla 9).

**TABLA 9:** Secuelas en los grupos que recibieron tratamiento con los esquemas corto y largo.

SECUELA	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO	VALOR p (*)
DISFUNCION PIRAMIDAL	05	07	0.582
DISFUNCION SENSITIVA	01	02	0.566
DISFUNCION CEREBELOSA	02	04	0.418
TRASTORNO EN OCULOMOTORES	01	01	0.713
ESQUIZOFRENIA	01	00	0.457
DISFUNCION EXTRAPIRAMIDAL	01	00	0.457
DETERIORO COGNITIVO	01	01	0.713
DEMENCIA	02	02	0.630
AMAUROSIS	00	01	0.543
HIPOACUSIA	00	01	0.543
ALTERACION CONTROL ESFINTERES	00	01	0.543
CAMBIO DE COMPORTAMIENTO	02	04	0.418

(\*) Prueba  $\chi^2$ .

La secuelas detectadas con mayor frecuencia fueron la disfunción piramidal (hemiparesia, asimetría de reflejos, signo de babinski, espasticidad), disfunción cerebelosa (ataxia para la marcha y de extremidades) y cambio en el comportamiento (catalogado por los familiares), siendo la pérdida del control emocional con mas irritabilidad lo mencionado con mayor frecuencia, debemos notar que el cambio de comportamiento siempre se asoció a otra secuela neurológica que producía alguna disfunción perceptible para el paciente (piramidal, cerebelosa, control de esfínteres) de donde no se podría diferenciar si la secuela es una consecuencia directa o indirecta de la enfermedad (influenciado por las molestias que producen las otras secuelas). Hay que destacar que en dos pacientes hubo

cambio de actitud hacia el lado positivo (más responsables) por lo que no se registro como secuela sino como un cambio voluntario frente a un evento nocivo que fue superado (enfermedad).

El seguimiento de los pacientes realizado con los índices de Barthel, Blessed, Rankin y el test de Folstein permitieron tener unos parámetros mas objetivos para determinar si hay diferencia en el grado de secuela mostrando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los puntajes finales de ambos grupos de tratamiento antituberculoso (corto y largo) (Ver tabla 10).

**TABLA 10:** Puntajes promedio de índices de Barthel, Blessed y test de Folstein en los grupos que recibieron tratamiento anti tuberculoso con los esquemas corto y largo.

ÍNDICE O TEST	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO	VALOR p (*)
BARTHEL	93.00 ± 16.13	92.11 ± 14.84	0.869
BLESSED	2.97 ± 6.07	3.16 ± 5.51	0.925
FOLSTEIN	25.53 ± 6.23	26.42 ± 4.75	0.640
RANKIN	1.00 ± 1.32	0.95 ± 1.47	0.913

(\*) *Prueba t de Student para muestras independientes.*

Se encontró sólo una recaída durante el seguimiento, presentándose ésta en un paciente que fue tratado con el esquema corto, después de 5 meses de haber concluido el tratamiento reinicia con sintomatología y compromiso del SNC, diagnosticándose nuevamente meningitis tuberculosa con indicación de esquema II para TBC, llegando a curar pero quedando con secuelas importantes (demencia).

### **MENINGITIS TBC GRADO III**

#### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Se presentaron 31 pacientes de los cuales 13 habían sido asignados al esquema de tratamiento corto y 18 al esquema largo. Las características generales de los pacientes así como las del estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) de ambos grupos fueron similares no encontrándose diferencia estadísticamente significativa lo cual se puede observar en las tablas 11 y 12.

**TABLA 11:** Características generales de los grupos que recibieron tratamiento anti tuberculoso con los esquemas corto y largo para meningitis TBC grado III.

CARACTERÍSTICAS GENERALES	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO	VALOR p
MUESTRA	N = 13	n = 18	
EDAD	34.46 ± 13.48 años	42.00 ± 22.05 años	0.248
SEXO: Masculino	12	12	
Femenino	01	06	
ANTECEDENTE DE TBC ANTERIOR	02	02	0.566
CONTACTO TBC	03	04	0.642
ALCOHOLISMO	03	02	0.341
DROGADICCIÓN	01	00	0.419
DIABETES MELLITUS	00	00	-----
BACILOSCOPIA (+)	04	04	0.448

**TABLA 12:** Características del líquido cefalorraquídeo de los pacientes de ambos grupos.

LCR	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO	VALOR p (*)
CÉLULAS	80.69 ± 58.09	172.44 ± 210.01	0.112
GLUCOSA	27.08 ± 14.04 mg/dL	27.81 ± 15.21 mg/dL	0.894
PROTEÍNAS	101.88 ± 51.34 mg/dL	132.00 ± 146.62 mg/dL	0.453
ADA	7.75 ± 4.50 U/L	8.27 ± 5.34 U/L	0.790

(\*) Prueba t de Student para muestras independientes.

## COMPARACIÓN DE ESQUEMAS ANTITUBERCULOSOS

Al compararse la mortalidad en los grupos de pacientes que recibieron los esquemas antituberculosos corto y largo no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.242$ ) con 11 fallecidos (84.6 %) en el grupo del esquema corto y 12 (66.7 %) en el grupo del esquema largo; no se presentó ningún caso de recaída ni de fracaso. Otras condiciones como el sexo ( $p = 0.241$ ), reacción adversa a fármacos antituberculosos ( $p = 0.669$ ), alcoholismo ( $p = 0.615$ ) y drogadicción ( $p = 0.742$ ) no influenciaron significativamente a la mortalidad en los grupos de tratamiento. Las causas de mortalidad pueden observarse en la tabla 13.

CAUSAS DE MORTALIDAD	GRUPO ESQUEMA CORTO	GRUPO ESQUEMA LARGO
----------------------	---------------------	---------------------

INFECCIÓN SOBREAGREGADA	07	07
HIPERTENSIÓN ENDOCRANIANA	03	05
STATUS CONVULSIVO	01	00
TOTAL	11	12

**TABLA 13:** Causas de mortalidad en pacientes con meningitis TBC grado III que recibieron tratamiento con los esquemas corto y largo.

Las RAFA presentadas en ambos grupos de tratamiento no difirieron significativamente ( $p = 0.357$ ) siendo las principales las gastrointestinales, lo cual se puede observar en la tabla 14.

**TABLA 14:** Reacciones adversas a fármacos antituberculosos con esquemas corto y largo.

RAFA	ESQUEMA CORTO	ESQUEMA LARGO
HEPATOPATÍA	00	02
GASTROINTESTINAL	03	03
TOTAL	03	05

*Prueba  $\chi^2$ ;  $p = 0.357$*

## 4.2- DISCUSIÓN

La Tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública para los países de Latinoamérica entre ellos el Perú. La situación actual se complica por la presencia de TB multidrogo-resistente (MDR), la coinfección VIH/TB, y también por una serie de problemas organizacionales y financieros.

En América Latina se presentan aproximadamente 500 000 casos nuevos de tuberculosis (TB) cada año, estimándose en Latinoamérica y el Caribe un total de 645 000 casos. Para el 2004 la prevalencia en el Perú fue de 216/100 000 hab. La incidencia llegó a 176/100000 hab con una mortalidad de 21/100 000 hab, mejorando progresivamente las estadísticas de años anteriores.

En 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la tuberculosis en situación de emergencia global, con el fin de llamar la atención sobre el alarmante estado en que se encontraba la enfermedad a causa del aumento de la pobreza y de las circunstancias de emergencia en todo el mundo, la insuficiencia de los programas de control y la expansión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para remediar el problema, y con el

objetivo de lograr en el año 2000 la curación del 85% de los enfermos bacilíferos y la detección del 70% de estos, se impulsó la estrategia DOTS (tratamiento directamente observado y con pautas cortas)<sup>34</sup>.

Aunque no se consiguieron los objetivos previstos, los esfuerzos realizados en la última década del siglo XX para controlar la tuberculosis no fueron vanos. De hecho, se produjo un gran impulso, con hitos notables como la *Declaración de Amsterdam*, reflejo de un mayor compromiso político, la creación de la alianza *Alto a la TB* y el lanzamiento del *Plan Global de Expansión de DOTS* que ha dado mayor visibilidad y eficiencia a las actividades de control, el compromiso de Washington, que establece un calendario de objetivos concretos, y la puesta en marcha del *Fondo global contra la tuberculosis, el SIDA y la malaria*, gracias al cual se han movilizandofondos para el control de estos problemas de salud que en nuestro país tiene como mecanismo coordinador a la CONAMUSA (Coordinadora Nacional Multisectorial de Salud)<sup>34</sup>.

La tuberculosis es una enfermedad que ha estado presente en el antiguo Perú. Garcia – Frias demuestra por primera vez en 1940 tuberculosis en una momia de la cultura inca encontrada en el Cusco; a partir de allí la infección ha sido demostrada en momias de las culturas Nasca, Paracas, Wari e Inca con una antigüedad que oscila entre 500 a 1000 años. La distribución de las lesiones guarda una distribución similar a la actual e incluye la afectación de la columna vertebral y meninges demostradase en algunos casos mediante el hallazgo del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* usando reacción en cadena de la polimerasa<sup>35</sup>.

La tuberculosis del sistema nervioso es una infección grave que afecta principalmente a países en vías de desarrollo<sup>27</sup> (como el nuestro) así como a países desarrollados<sup>36,37</sup> y agrupa al mal de pott, los tuberculomas, abscesos, vasculitis, aracnoiditis, y a la meningitis constituyendo las formas más severas de tuberculosis extrapulmonar. La inespecificidad de sus síntomas, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que puede producir, hacen de esta enfermedad un problema de salud pública<sup>37</sup>.

Para la realización de esta tesis se ha seleccionado a la meningitis tuberculosa en inmunocompetentes por ser ésta la presentación más común excluyéndose a las otras formas de presentación inicial de tuberculosis del sistema nervioso<sup>37</sup>.



La terapia antituberculosa recomendada a nivel internacional está basada en un curso largo que varía entre 9 a 12 meses; sin embargo existen estudios que evidenciarían que un curso corto de 6 meses de tratamiento tendría una eficacia similar<sup>3,20-24,27,38</sup>. La presente investigación muestra que no existe diferencia significativa en la eficacia de los esquemas terapéuticos anti tuberculosos corto y largo para el tratamiento de la meningitis TBC.

El análisis de la seguridad de los esquemas terapéuticos corto y largo mostró la presencia reacciones adversas a fármacos antituberculosos (que en algunos casos fueron severas); sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Las RAFAs más frecuentes fueron la hepatopatía y las gastrointestinales.

Esto quiere decir que sería factible el tratamiento de los pacientes con meningitis TBC con el esquema corto lo cual podría disminuir el costo del tratamiento y optimizar recursos con una eficacia y seguridad similar al esquema largo. Cabe resaltar que estos hallazgos se han presentado tanto para los grados I, II y III de la enfermedad, lo que reafirma los resultados presentados, con la única diferencia que el pronóstico y la sobrevida se empobrecen de acuerdo al grado de la patología.

Los hallazgos del presente estudio concuerdan con los resultados obtenidos por Alarcón y col (1990)<sup>22</sup>, Jacobs y col (1992)<sup>21</sup> y Van Loenhout-Rooyackers y col (2001)<sup>20</sup> a nivel internacional y a nivel nacional con M. Huerta (2001)<sup>26</sup>. Como se señaló se encontró sólo una recaída durante el seguimiento de los pacientes con meningitis TBC grado 2 (No hubo recaídas para los grados 1 y 3) en el grupo tratado con el esquema corto. No existió diferencia estadística comparando las recaídas de los dos grupos, hallazgo similar al único metanálisis que trato de evaluar si hay diferencia entre los dos tipos de tratamiento<sup>20</sup>.

Los pacientes tanto del IECN como del HNMD muestran características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio similares. En los pacientes curados, la presencia de secuelas y discapacidades fueron similares no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en los grupos de pacientes tratados con ambos esquemas. Las principales secuelas diagnosticadas fueron disfunción piramidal, cerebelosa, deterioro cognitivo y demencia lo cual concuerda con las estadísticas reportadas a nivel internacional para esta patología<sup>13</sup>. Se detectó mayor frecuencia de secuelas en el estadio II, en relación a lo

encontrado en otros estudios. Esto puede deberse a varios factores: la evaluación clínica realizada de forma concienzuda, que ahondó el examen en cambios cognitivos y de comportamiento, parámetros que no fueron explorados en otros estudios, además de complementarse con escalas de evaluación.

La esquizofrenia como secuela de meningitis tuberculosa muy pocas veces ha sido descrita, la psicosis conocida es la asociada a la medicación (isoniazida, cicloserina). Es discutible su asociación con la enfermedad pero probablemente en un sustrato predispuesto es posible que resulte en la enfermedad (psicosis) como secuela<sup>39</sup>.

La opinión del autor de esta tesis es que los resultados se muestran confiables y que los grupos de comparación establecidos no difieren significativamente en sus características por lo que son estadísticamente comparables. Por otro lado, era necesario comparar por separado los grupos de pacientes por los grados I, II y III debido a que cada grupo tiene diferencias en términos de secuelas y mortalidad. Además, otros factores como diabetes mellitus, alcoholismo y drogadicción no tuvieron influencia estadística significativa en la mortalidad y la presencia de secuelas lo que permitió comparar la eficacia de los tratamientos sin la influencia de variables distractoras o intervinientes.

La principal limitación de este estudio es su carácter retrospectivo. Esto intentó superarse mediante una visita domiciliaria a los pacientes que concluyeron el tratamiento para evaluar el grado de discapacidad y secuelas, que sólo fue posible para el grupo de pacientes con meningitis TBC grado II. Para los grados I y III algunas secuelas estaban descritas en las historias clínicas pero no fue posible ubicar a la totalidad de los pacientes por lo que no se realizó el análisis de discapacidad evitando los sesgos de la información.

#### **4.3- CONCLUSIONES:**

1. Los esquemas de tratamiento antituberculoso largo (12 meses) y corto (6 meses) en el tratamiento de la meningitis tuberculosa tuvieron similar eficacia en el presente estudio.
2. Los esquemas de tratamiento antituberculoso largo (12 meses) y corto (6 meses) en el tratamiento de la meningitis tuberculosa presentaron en este trabajo de investigación un margen de seguridad similar sin existir diferencia significativa en los eventos adversos (RAFAs).
3. El esquema de tratamiento corto no se asoció a mayor frecuencia de recaída en comparación al esquema de tratamiento largo durante el periodo estudiado.
4. El esquema de tratamiento corto no se asoció a mayor frecuencia de secuelas en comparación al esquema de tratamiento largo durante el periodo de estudio.
5. En la presente investigación el esquema de tratamiento corto no se asoció a mayor frecuencia de mortalidad en comparación al esquema de tratamiento largo.

# *CAPITULO 5*

## *REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS*

### **5.1 – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Dirección general de Salud del Perú, Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de Tuberculosis. Actualización de la doctrina, normas y procedimientos para el control de la tuberculosis en el Perú 2001 – Ministerio de Salud
2. Thwaites, GE Tinh Hien T. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160–70
3. ATS, CDC, and IDSA update recommendations on the treatment of tuberculosis. *Am Fam Physician* 2003 Nov 1;68(9):1854, 1857-8, 1861-2
4. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536–48.
5. Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1–77.
6. Organización Mundial de la Salud. (Décimo Informe anual de la Organización Mundial de la Salud(OMS) sobre vigilancia, planificación y financiación de la lucha contra la tuberculosis. *WHO Report* 2006
7. Navarro Cano G, Madrigal Medina KM, Leyva R. Tuberculosis (TB) del sistema nervioso central (SNC) Experiencia de 3 años en su diagnóstico y tratamiento en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, S.L.P. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2000: 1(3)
8. Jeri FR, Castañeda MA; Yalan F, Heinicke H. Tuberculosis del Sistema Nervioso. Observaciones sobre 1360 Pacientes Estudiados en Tres Centros Asistenciales de Lima. *Rev de Neuro – Psiquiatría* 1999; 62: 28-50.
9. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:733 - 52.
10. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633 - 43.
11. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 64–70.
12. Martin A. Samuels, Chistina M. Marra. Infections of the Central Nervous System. *Manual of Neurologic Therapeutics. Seventh Edition* ; editorial: Lippincott Williams Wilkins USA. 2004, p: 521-541
13. Martínez HR. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Rev Mex Neurociencia* 2000; 1: 1- 9.

14. Mitchison DA. Antimicrobial Therapy of Tuberculosis Justification from Currently Recommended Treatment Regimens. *Sem Respir Crit Care Med* 2004;25: 307- 315
15. Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: 796–806.
16. Quagliarello V. Adjunctive steroids for tuberculous meningitis: more evidence, more questions. *N Engl J Med* 2004; 351: 1792–94.
17. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 179–83.
18. Kalita J, Misra UK. Outcome of tuberculous meningitis at 6 and 12 months: a multiple regression analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:261-5.
19. Humphries MJ, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle* 1990;71:161-8.
20. Van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1028–35.
21. Jacobs RF, Sunakorn P y Col. Intensive course chemotherapy for tuberculous. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 194-8.
22. Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G and Duenas G. Tuberculous meningitis. Short course of chemotherapy. *Vol. Arch Neurol* 1990;47:1313-7.
23. Chotmongol V. Treatment of tuberculous meningitis with 6 – month course of chemotherapy. *Southeast Asian J trop Med Public Health*. 1991;22:372-4.
24. R Rajeswari y Col. A controlled clinical trial of short-course chemotherapy for tuberculosa of the brain. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76:311-317.
25. Karande Sunil, Gupta Vishal, Kulkarni Madhuri, Joshi Anagha. Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: An experience from Mumbai, India *Neurology Indian* 2005 ; 53 : 191-196
26. Huertas M. Tratamiento antituberculoso en granuloma único – Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen” 1995-2001, Tesis para obtener el título de especialista en neurología, Biblioteca UNMSM

27. Berger JR. Tuberculosis of the central nervous system. Medlike Neurology – 2005 CDROM . ICD Code 011.9
28. Thwaites G, Chau TTH, Mai. NTH Tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 289 – 299.
29. Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. J Pediatr 1989; 115: 483 .86.
30. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis 1993; 17: 987-94.
31. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowy FD. Tuberculous meningitis in an urban medical center. Medicine 1987; 66: 317-26.
32. Ríos M, Suárez C, Muñoz D, Gómez M. Factores asociados a recaídas por tuberculosis en Lima este – Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2002; 19: 35 – 8.
33. Ynami V, Medina S, Trigos M. Tuberculosis Extrapulmonar en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Años 1990 a 1995. An Fac Med (Lima) 1996; 57: 83-91.
34. Díez M. La tuberculosis en el siglo XXI. Rev Esp Salud Pública 2003; 77: 183 – 187.
35. Gómez J, Mendoza de Souza S. Prehistoric Tuberculosis in America: Adding Comments to a Literature Review. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2003; 98 (Supl. I): 151- 9.
36. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. N Eng J Med 2004; 351: 1719-20.
37. Enberg M, De la Luz Quezada M, Toro C, Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos. Rev Chil Infect 2006; 23: 134-139.
38. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. Am Fam Phys 2005; 72: 1761 – 8.
39. Leask SJ, Done DJ, Crow TJ. Psiquiatria.com. Noviembre 2002; volumen 4 No 11.

# *CAPITULO 6*

## *ANEXOS*

### **ANEXO 1**



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS  
DE TRATAMIENTO CORTO (6 MESES) Y LARGO (12 MESES) PARA  
MENINGITIS TUBERCULOSA.**

**LIMA - PERU. SETIEMBRE 2001- OCTUBRE 2002**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**1- DATOS DE FILIACION**

**1.1- NOMBRE DEL PACIENTE:** \_\_\_\_\_

**1.2- EDAD:** \_\_\_\_\_

**1.3- SEXO:**                                      Masculino (    )                                      Femenino (    )

**2- DATOS EPIDEMIOLOGICOS**

**2.1-OCUPACIÓN:** \_\_\_\_\_

**2.2- LUGAR DE RESIDENCIA:**

\_\_\_\_\_

**2.3 DIRECCION:** \_\_\_\_\_

**2.4- POSTA A LA QUE FUE DERIVADO**

\_\_\_\_\_

**2.5-CONTACTO TBC: Sí (    )                                      No (    )**

**3-ANAMNESIS:**

**3.1- TIEMPO DE ENFERMEDAD:** \_\_\_\_\_

**3.2 RELATO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3.3- ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES PREVIAS:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ANTECEDENTE PREVIO DE TBC: Sí ( ) No ( ) FECHA: \_\_\_\_\_

LOCALIZACION: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTE DE ALCOHOLISMO: Sí ( ) No ( )

ANTECEDENTE DE DROGADICCION: Sí ( ) No ( )

(Si respondió sí, especifique tipo y tiempo)

\_\_\_\_\_

VACUNACIÓN VCG: Sí ( ) No ( )

HIV: POSITIVO ( ) NEGATIVO ( )

#### 4- EXAMEN CLÍNICO ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO:

– ESCALA DE GLASGOW: \_\_\_\_\_

– ESTADO DE CONCIENCIA: \_\_\_\_\_

– EXAMEN

MOTOR: \_\_\_\_\_

– EXAMEN

SENSITIVO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

– PARES CRANEALES: \_\_\_\_\_

– REFLEJOS: \_\_\_\_\_

– SIGNOS MENINGEOS: \_\_\_\_\_

– MARCHA Y COORDINACION: \_\_\_\_\_

– FONDO DE OJO: \_\_\_\_\_

#### 5.- GRADUACION DE SEVERIDAD DE TUBERCULOSIS :

GRADO I ( )

GRADO II ( )

GRADO III ( )

#### 6. EXAMENES AUXILIARES

##### 6.1- TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA CEREBRAL:

Sí ( ) No ( )

HALLAZGOS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**6.2- ESTUDIO DE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO :**

- CELULAS: \_\_\_\_\_
- PMN: \_\_\_\_\_
- MONONUCLEARES: \_\_\_\_\_
- GLUCOSA: \_\_\_\_\_
- PROTEINAS: \_\_\_\_\_
- ADA: \_\_\_\_\_
- TINTA CHINA: \_\_\_\_\_
- BK EN LCR: \_\_\_\_\_

**6.3- OTROS:**

- Rx. TORAX: COMPATIBLE TBC pulmonar (    ) NO COMPATIBLE (    )
- BK EN ESPUTO:        POSITIVO (    )                                NEGATIVO (    )

**5.4 – DIAGNOSTICO:**

- 1- \_\_\_\_\_
- 2- \_\_\_\_\_
- 3- \_\_\_\_\_

**6 – TRATAMIENTO:**

**6.1- TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO RECIBIDO:**

ESQUEMA CORTO 6 MESES (    ) ESQUEMA LARGO 12 MESES (    )

Fecha de inicio:

Fecha de término:

6.2- RECAIDA:    Sí (    ) Fecha:                                No (    )

6.3- FRACASO:    Sí (    )    No (    )

**6.4- ADMINISTRACION CONCURRENT DE CORTICOIDE:**

Sí (    )    No (    )

Especifique fármaco, dosis y tiempo: \_\_\_\_\_

---

**6.5- DISCAPACIDAD PREVIA AL TRATAMIENTO: Sí (    )    No (    )**

Especifique: \_\_\_\_\_

**6.6- MUERTE POR MENINGITIS TUBERCULOSA:**

Sí (    )                      No (    )

Especificar \_\_\_\_\_

**6.7- RAFA: Sí (    )                      No (    )**

**Especificar tipo y fecha del evento:**

**7.0 RECIBIO REHABILITACION    Sí (    )                      No (    )**

**Si      la      respuesta      es      si,      especificar      tiempo      y**  
**tipo** \_\_\_\_\_

**8.- EXAMEN CLINICO EN LA VISITA DOMICILIARIA**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

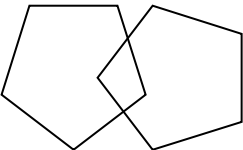
---

---

**ANEXO 2: INDICE DE BARTHEL**

<b>CATEGORIA</b>	<b>FACTOR</b>	<b>PUNTAJE</b>
Alimentacion	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Baño	Lo realiza sin ayuda	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Aseo personal	Independiente	5
	Necesita ayuda	0
	Incapaz de realizar la tarea	0
Vestido	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Control intestinal	No accidentes	10
	Accidentes ocasionales	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Control vesical	No accidentes	10
	Accidentes ocasionales	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Uso de retrete (water)	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Paso a silla/cama	Independiente	15
	Ayuda minima	10
	Puede sentarse pero necesita ayuda maxima para sentarse	5 0
	Incapaz de realizar la tarea	
Deambulaci3n	Independiente por 45 m	15
	Con ayuda por 45 m	10
	Silla de ruedas por 45 m	5
	Incapaz de realizar la tarea	0
Subir escaleras	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Incapaz de realizar la tarea	0

**ANEXO 3**  
**TEST DE FOLSTEIN**

<b>ORIENTACION</b> <b>1.- ¿En que día estamos?</b> ¿En que fecha estamos? ¿En que mes estamos? ¿En que año estamos? ¿En que estación estamos?  <b>2.- ¿Dónde estamos?</b> ¿Cual es el nombre del lugar? ¿En que calle estamos? ¿En que piso estamos? ¿Cual es el nombre de la ciudad? ¿Cual es el nombre del país?	<b>PUNTOS</b> 1 1 1 1 1  1 1 1 1 1	<b>PUNTAJE</b>
<b>FIJACION</b> <b>3.</b> Pregunte al paciente si Ud. Puede poner a prueba su memoria. Luego clara y lentamente, nombre tres objetos no relacionados, entre sí, (ej: pelota, bandera, árbol). Después de mencionar los tres, pida al paciente que los repita.	3	
<b>ATENCION Y CALCULO</b> <b>4.-</b> Pida al paciente que, comenzando por el número 100, cuente hacia atrás en series de 7. (hasta cinco subtracciones) o pídale que deletree la palabra mundo de atrás para adelante.	5	
<b>RECUERDO</b> <b>5.</b> Preguntar por los tres objetos aprendidos en la pregunta 3	3	
<b>LENGUAJE</b> <b>6.</b> Señale un lápiz y un reloj (pida al pte que nombre cuando Ud los señala) <b>7.-</b> Pida al paciente que repita lo siguiente: “Mejor solo que mal acompañado” <b>8.-</b> Pida al paciente que siga una orden de tres pasos: Tome el papel con la mano derecha; doble el papel en la mitad; ponga el papel en el piso <b>9.-</b> Pida al paciente que lea y siga las siguientes indicación: “CIERRE LOS OJOS” <b>10.-</b> Pida al paciente que escriba una frase que el/ella elija. <b>11.-</b> Pida al paciente que copie la figura a la derecha  	2 1 3 1 1  1	
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	

#### ANEXO 4

## ESCALA DE BLESSED, CUESTIONARIO DEL ENTORNO

<b>I.- MODIFICACIONES EN LA REALIZACION DE LAS ACTIVIDADES DIARIAS</b>		<b>SÍ (INCAPACIDAD COMPLETA)</b>	<b>INCAPACIDAD PARCIAL, VARIABLE O INTERMITENTE</b>	<b>NO (CAPACIDAD ENTERAMENTE PRESERVADA)</b>
1. Incapaz de cumplir las tareas diarias		1	0.5	0
2. Incapaz de manipular pequeñas cantidades de dinero		1	0.5	0
3. Incapaz de recordar una pequeña serie de palabra , por ejemplo, al realizar la compra		1	0.5	0
4. Incapaz de orientarse en su vivienda		1	0.5	0
5. Incapaz de encontrar en las calles familiares		1	0.5	0
6. Incapaz de identificar lo que lo rodea (ej: saber si está en la casa o en el hospital)		1	0.5	0
7. Incapaz de recordar hechos recientes (ej: salidas recientes, visita a parientes y amigos, el menú de la víspera)		1	0.5	0
8. Tendencia a vivir en el pasado		1	0.5	0
<b>Total I</b>				

<b>II . MODIFICACION DE LAS COSTUMBRES</b>	
<b>9. ALIMENTACION</b>	
Come correctamente con los cubiertos apropiados	0
Come utilizando la cuchara solamente	1
Come con las manos	2
Debe ser alimentado	3
<b>10 . VESTIRSE</b>	
Se viste sin ayuda	0
A veces mal arreglado, mal abrochado	1
Errores y olvidos frecuentes en las secuencias de vestirse	2
Incapaz de vestirse solo	3
<b>11. CONTROL DE ESFINTERES</b>	
Normal	0

Se orina a veces en la cama	1
Se orina frecuentemente en la cama	2
Doble incontinencia	3
<b>TOTAL II</b>	

<b>II MODIFICACIONES DE LA PERSONALIDAD Y DEL COMPORTAMIENTO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
12. Aumento de la rigidez mental	1	0
13. Aumento del egocentrismo	1	0
14. Pérdida del interés por los sentimientos de los demás	1	0
15. Disminución de la afectividad	1	0
16. Pérdida del control emocional como por ejemplo, susceptibilidad e irritabilidad excesivas.	1	0
17. Hilaridad Inmotivada	1	0
18. Respuesta emocional disminuida	1	0
19. Conducta sexual anómala de aparición reciente	1	0
20. Abandono de las distracciones favoritas	1	0
21. Pérdida de iniciativa o apatía creciente	1	0
22. Hiperactividad no justificada	1	0
<b>TOTAL: III</b>		
<b>TOTAL: I + II + III</b>		

## ANEXO 5



### ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

PUNTAJE	DESCRIPCION
0	Ningún síntoma en absoluto
1	Ninguna discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de realizar todos los deberes y actividades habituales
2	Discapacidad leve; incapaz de realizar todas las actividades previas, pero capaz de ocuparse de sus asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere cierta ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin ayuda
5	Discapacidad severa; postrado en cama, incontinente y con necesidad de cuidado y atención constantes de enfermería
6	Muerto
TOTAL (0-6)	

### ANEXO 6

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS  
DE TRATAMIENTO CORTO (6 MESES) Y LARGO (12 MESES) PARA  
MENINGITIS TUBERCULOSA.**

**LIMA - PERU. SETIEMBRE 2001- OCTUBRE 2002**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Investigador:**

**Dr. Saúl Morales Cuba.**

Hospital Nacional Dos de Mayo. Servicio de Neurología  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Teléfono para cualquier información acerca del presente trabajo de investigación: Dr. Saúl Morales Cuba: 936 – 36988.

**Declaración de esta investigación:**

Le invitamos a participar en la presente investigación cuyo objetivo es determinar la eficacia del tratamiento corto (6 meses) y largo (12 meses) en meningitis tuberculosa.

**Beneficios para el paciente:**

Los beneficios que obtendrá en este estudio son los siguientes:

El examen clínico por un médico especialista en Neurología concernientes a la patología será gratuito, tendrá una vigilancia médica personalizada y se le resolverán las dudas cualquiera que sea el resultado de la investigación.

**Procedimientos que se realizarán:**

- Si acepta participar voluntariamente en este estudio (paciente o familiar responsable), será examinado por un médico Neurólogo. La entrevista durará de 15 a 20 minutos realizándole el examen clínico respectivo. Los datos recabados le serán explicados y serán confidenciales.
- Luego Ud. ingresará a uno de los dos grupos de estudio.
- Si Ud. cree que no puede cumplir con estas indicaciones, nos gustaría que nos diga que no podrá participar.
- Si Ud. no desea participar o si participando de este estudio, desea dejar de hacerlo, no tenga temor a ninguna represalia, ni tendrá pérdida de beneficios por parte del investigador.

**Riesgos y molestias que Ud. puede presentar:**

No existen riesgos, sólo las molestias correspondientes a una revisión por un médico Neurólogo y una entrevista.

**Declaración del paciente y/o familiar responsable:**

El que suscribe declara haber recibido adecuada explicación acerca de este estudio y acepta participar voluntariamente. De la misma forma afirmo que he tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas necesarias y sé que podré hacer más preguntas al responsable de esta investigación que figura en la primera hoja.

**Nombre del paciente y/o familiar responsable:**

.....  
.....

**DNI:** .....

.....  
**Firma del paciente o  
Familiar responsable**

.....  
**Firma del testigo :**

cc. Paciente – Investigador

### ANEXO 3

#### DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
SEXO	Género del paciente.	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Instrumento de Recolección de datos
EDAD	Tiempo de vida del paciente al momento del examen expresado en años .	Cuantitativa	De razón	-----	Instrumento de Recolección de datos
OCUPACIÓN	Actividad laboral realizada por el paciente .	Cualitativa	Nominal	-----	Instrumento de Recolección de datos
TRATAMIENTO ANTI TUBERCULOSO	Administración de fármacos antituberculosos durante 6 (corto) ó 12 (largo) meses.	Cualitativa	Nominal	ESQUEMA CORTO ESQUEMA LARGO	Historia clínica

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIO DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
MUERTE POR MENINGITIS TUBERCULOSA	Fallecimiento del paciente como consecuencia de meningitis tuberculosa	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia clínica Instrumento de Recolección de datos
RECAIDA DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO	Nuevo episodio de meningitis tuberculosa en los siguientes 2 años de terminar el tratamiento antituberculoso.	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia clínica instrumento de Recolección de datos
FRACASO DEL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO	Evolución clínica desfavorable con necesidad de cambio de medicación antituberculosa por sospecha de resistencia a los fármacos	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia Clínica Instrumento de Recolección de datos
REACCION ADVERSA A FARMACOS ANTITUBERCULOSOS	Manifestación clínica o de laboratorio indeseable y atribuible al efecto de los medicamentos antituberculosos	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia clínica Instrumento de Recolección de datos
DISCAPACIDAD	Secuela cognitiva o funcional permanente causada por meningitis tuberculosa.	Cualitativa	Nominal	Sí No	Historia clínica Instrumento de Recolección de datos Escala para evaluación de discapacidad.

GRADO DE DISCAPACIDAD POST TRATAMIENTO	Estadificación de acuerdo a escalas de discapacidad luego de por lo menos 2 años de tratamiento antituberculoso	Cualitativa	Nominal	Sin discapacidad Discapacidad leve Discapacidad moderada Discapacidad severa Discapacidad severa con postración	Historia clínica Instrumento de Recolección de datos Escalas para evaluación de discapacidad.
--	---	-------------	---------	---	---